



Universidade de Lisboa - Faculdade de Medicina

Clínica Universitária de Oftalmologia do Hospital de Santa Maria

***Doença de Eales:
a propósito de um caso clínico***

Trabalho Final de Mestrado

Rodrigo Ramos Teixeira Costa Lobo

Orientador: Dr. Mário Canastro

2015/2016

Resumo

No contexto da Oftalmologia, a Doença de Eales é uma periflebite oclusiva retiniana idiopática, de envolvimento frequentemente bilateral e que afecta preferencialmente jovens adultos do sexo masculino. Caracteriza-se por uma fase inicial inflamatória, que propicia eventos vasooclusivos. Esta obliteração do lúmen da vasculatura da retina condiciona congestão vascular e isquémia retiniana com consequente neovascularização. O diagnóstico é clínico e de exclusão. A hemorragia vítrea recorrente é o sinal clínico mais característico e o descolamento de retina a complicação mais grave. O tratamento integrado, que associa injeção intra-vítrea de anti-angiogénicos e fotocoagulação laser é a atitude clínica com melhor *outcome*. Com este trabalho, pretende-se efectuar uma revisão de literatura da Doença de Eales, com integração de um caso clínico com *follow-up* de oito anos, para estabelecimento de considerações referentes à fisiopatologia e quadro sintomatológico da doença, e discussão da aplicação de terapêuticas vigentes *versus* novas atitudes clínicas suportadas pelas mais recentes linhas de investigação.

Abstract

In Ophthalmology, Eales' Disease is an idiopathic retinal venous occlusive disease, frequently bilateral and affecting primarily young male adults. It is characterized by an initial inflammatory phase that may facilitate the occurrence of vascular occlusive events. This obstruction of the lumen of the blood vessels in the retina causes vascular congestion and retinal ischemia with resulting neovascularization. The diagnosis is essentially clinical and of exclusion. A recurring vitreous hemorrhage is the most characteristic clinical sign, and the retinal detachment the most severe complication. An integrating treatment combining intra-vitreous injections of antiangiogenics and laser photocoagulation is considered to be the best clinical approach, regarding more positive outcomes. The aim of this work is to provide a literature review to Eales' Disease, with the analysis of a clinical case with an eight-year follow-up, in order to define and better understand its physiopathology and usual symptoms, as well as to discuss the application of the current treatment procedures versus the new therapeutic approaches supported by the most recent investigation works.

Introdução

A Doença de Eales: apresentação e definição

Em 1880, o oftalmologista britânico Henry Eales descreveu pela primeira vez o quadro clínico de sete jovens pacientes com hemorragias vítreas recorrentes, cujo exame do fundo ocular revelava anomalias da rede venosa retiniana [14] [15]. De facto, a Doença de Eales consiste numa vasculopatia oclusiva idiopática, que envolve preferencialmente a retina periférica de jovens adultos [4]. É caracterizada pela obliteração progressiva das veias retinianas periféricas (periflebite), com consequente isquémia das áreas afectadas [14]. A observação clínica revela assim áreas avasculares na periferia da retina, bem como microaneurismas, dilatação e tortuosidade dos vasos da rede capilar adjacente, com progressão para cicatrizes corioretinianas espontâneas, lesões estas que surgem posteriormente e que são compatíveis com a situação de congestão vascular provocada pela obliteração venosa [15]. A não-perfusão e isquémia da retina promovem a libertação de factores angiogénicos, sendo um factor preponderante o *vascular endothelial growth factor (VEGF)* [5], que são responsáveis pelo desenvolvimento de neovascularização, ou seja, a formação de nova rede capilar retiniana. Esta rede é constituída por vasos frágeis e desprovidos de pericitos, que se projectam no humor vítreo e que podem romper e causar hemovítreo [8], ou obliterar, esclerosar e promover proliferação vítreo-retiniana e consequente tração, causando descolamento de retina, bem como favorecer a formação de edema macular dada a sua aumentada permeabilidade [16]. Também se poderão formar neovasos a nível da íris, gerando uma situação conhecida como rubeose ou *rubeosis iridis*, que poderá complicar com glaucoma neovascular secundário se estes mesmos neovasos ocluírem o ângulo irido-corneal e a malha trabecular [15].

Epidemiologia

A Doença de Eales é uma patologia incomum [4]. A maioria dos casos reporta à Índia e a algumas zonas do Médio Oriente, não sendo clara a sua relação com factores ligados à alimentação ou às condições de higiene [15]. A maior incidência em jovens adultos do sexo masculino é um dado controverso na literatura, pois alguns estudos apontam igual envolvimento dos dois sexos. Surge mais frequentemente entre os 20 e 35 anos de idade [4], estando, no entanto, descritos casos com aparecimento de sintomas em idades compreendidas entre os 13 e 63 anos [15].

Objectivo do trabalho

Através da análise de um caso clínico com *follow-up* de oito anos e de uma revisão da literatura referente à Doença de Eales, pretende-se resumir e sistematizar informação científica e dados clínicos sobre esta patologia, em particular no que toca à sua epidemiologia, fisiopatologia, abordagem clínica e gestão das alternativas terapêuticas.

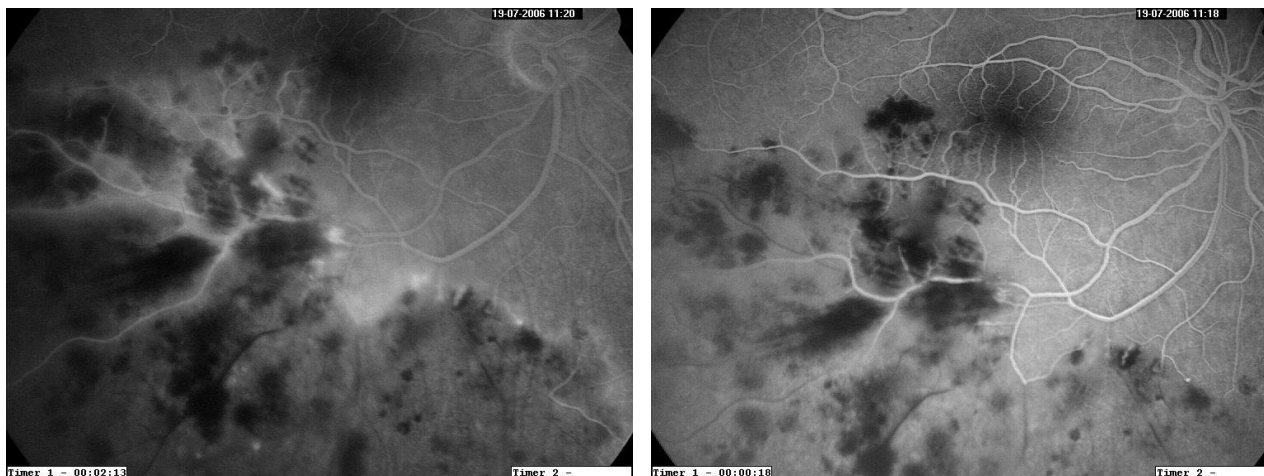
Caso clínico

F.A.B.S.P., paciente caucasiano de 46 anos, sexo masculino, previamente saudável.

Observado em consulta de Oftalmologia em 2006 por diminuição da acuidade visual para longe em ambos os olhos. À observação oftalmológica inicial, apresentava melhor acuidade visual corrigida no olho direito (OD) de 8/10, no olho esquerdo (OE) de 8/10, pressão intra-ocular de 10 mmHg no olho direito e 12 mmHg no olho esquerdo por tonometria de aplanção de Goldman e biomicroscopia sem alterações das estruturas do segmento anterior. À observação fundoscópica observava-se: no OD no quadrante temporal inferior diversas hemorragias retinianas em chama de vela, acompanhando o trajecto do ramo principal da arcada vascular inferior, que se estendiam à retina periférica e exsudados algodonosos na região macular temporal inferior; no fundo ocular de OE não se registaram alterações do pólo posterior ou retina periférica.



Figs. 1 e 2 – Retinografias de 07/2006. OD (imagem esquerda): Diversas hemorragias em chama de vela seguindo o trajecto da arcada vascular inferior e estendendo-se à retina periférica, e edema retiniano; OE (imagem direita): retinografia sem alterações do pólo posterior e média periferia.

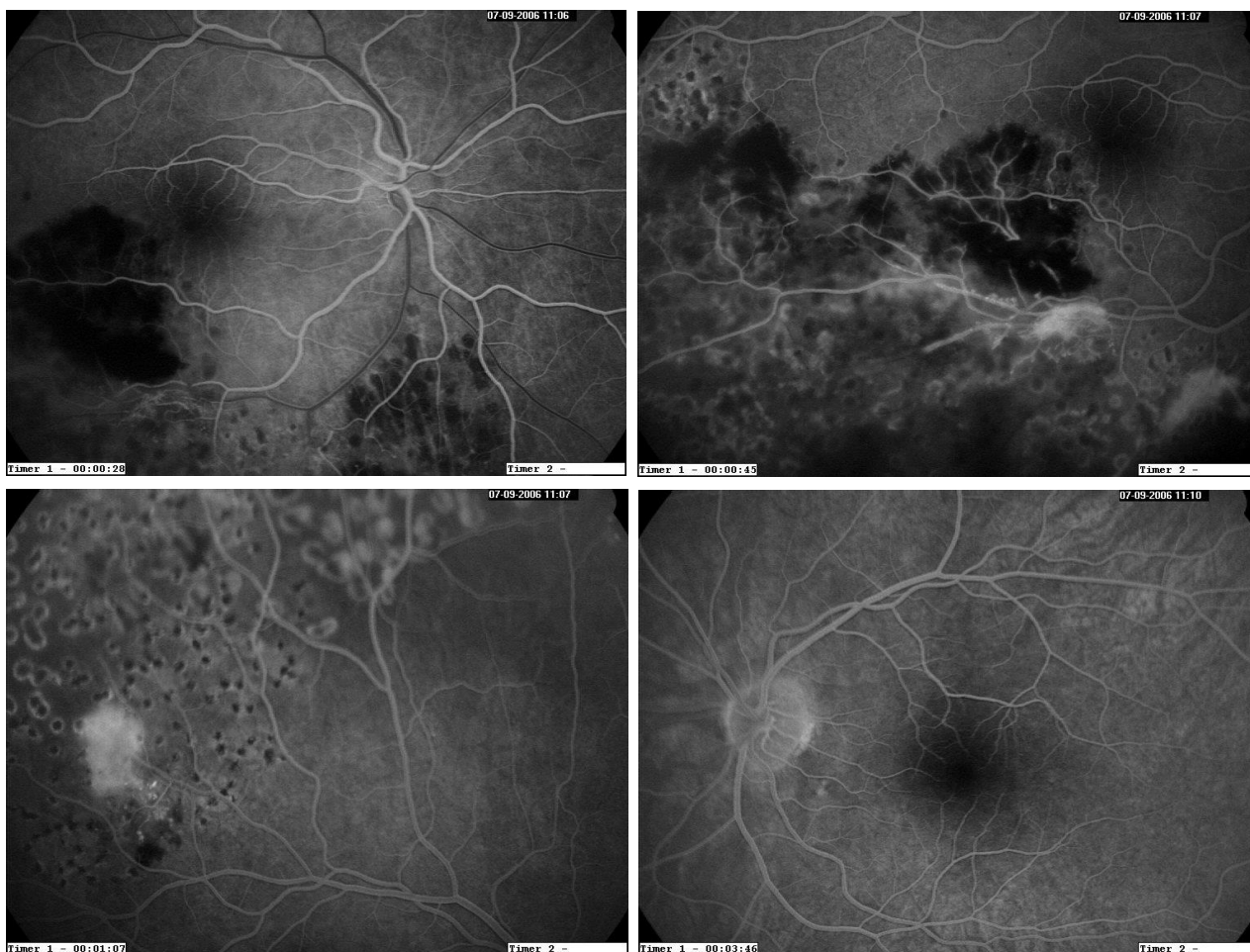


Figs. 3 e 4 –Angiografias fluoresceínicas de 07/2006. OD: Diversas hemorragias em chama de vela seguindo o trajecto da arcada vascular inferior e estendendo-se à retina periférica, verificando-se ainda o estreitamento venoso, efeito janela das hemorragias, e uma área de exclusão vascular no quadrante temporal inferior, que apresenta ainda exsudação vascular.

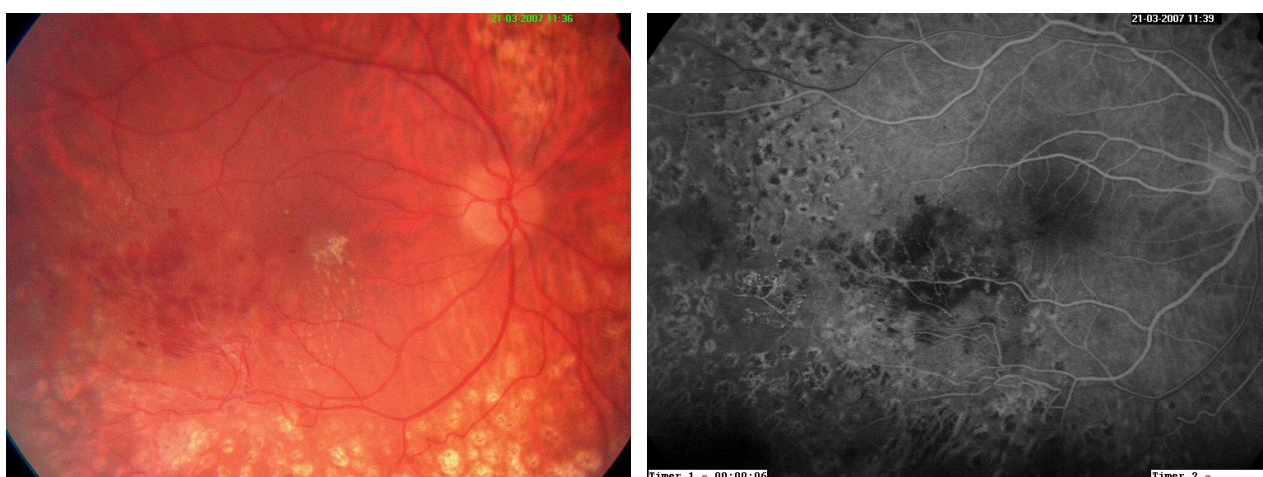
O doente realizou uma angiografia fluoresceínica que revelou uma área de exclusão capilar a envolver todo o quadrante temporal inferior, com aspectos sugestivos de periflebite e estreitamento venoso adjacentes a esta área.

O doente foi submetido a fotocoagulação laser sectorial com laser Árgon por suspeita diagnóstica de oclusão venosa de ramo. Por apresentar focos de exsudação foi submetido a uma injeção intra-vítreo de Ranibizumab (Lucentis®) e mais sessões de fotocoagulação laser sectorial da retina periférica. Durante este período a acuidade visual manteve-se estável, com AV de OD de 6/10.

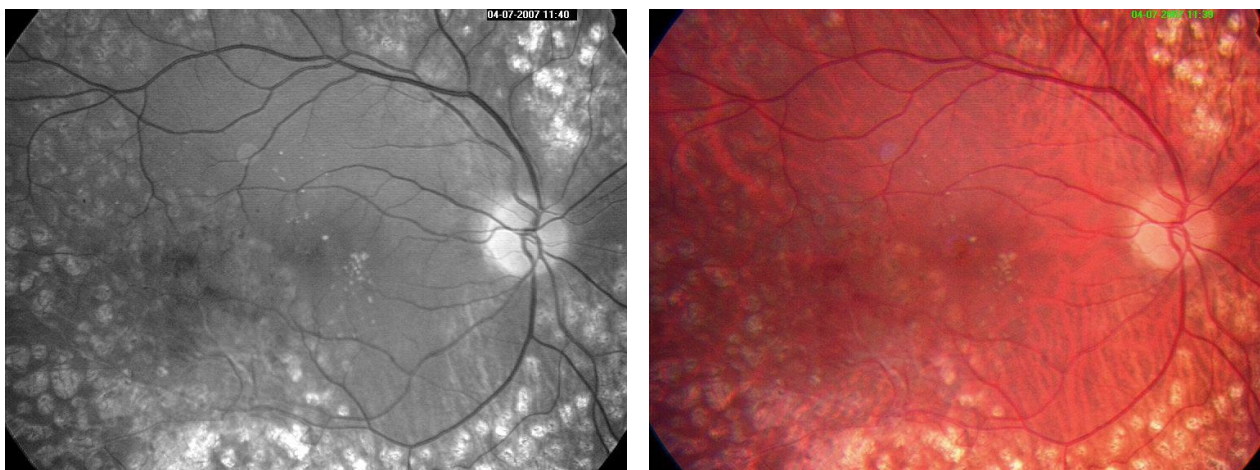
Após exclusão de trombofilias, *Diabetes mellitus*, doenças auto-imunes, tuberculose, sarcoidose, retinites infecciosas virais e hemoglobinopatias (exames complementares de diagnóstico não especificados no registo clínico) e com base na apresentação clínica, foi diagnosticada Doença de Eales.



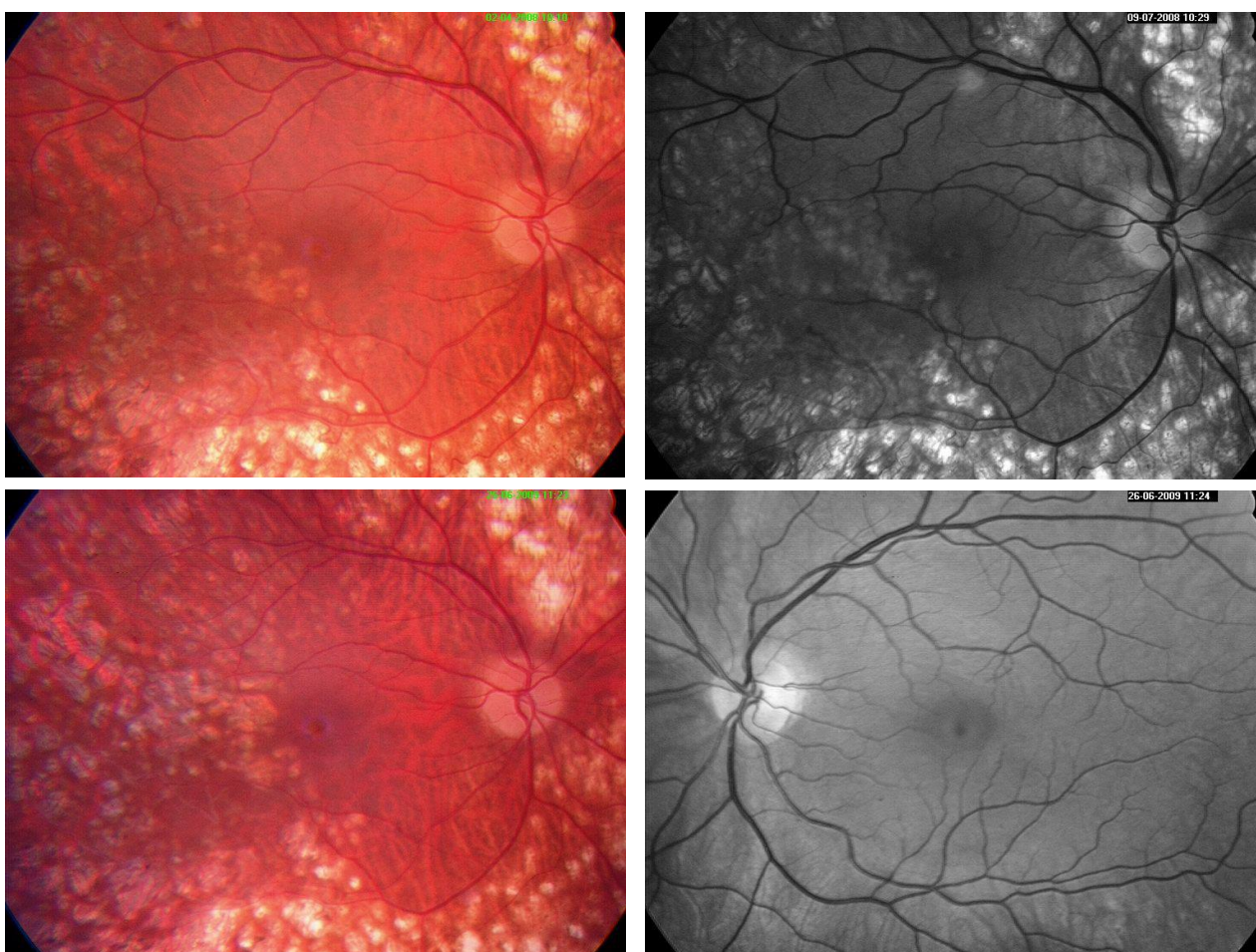
Figs. 5 a 8 - Imagens da angiografia fluoresceínica de 09/2006. OD (imagens superiores e inferior esquerda): Foco hemorrágico e áreas de exclusão capilar no quadrante temporal inferior; cicatrizes retinianas de fotocoagulação laser prévia na retina periférica. OE (imagem inferior direita): Sem alterações.



Figs. 9 e 10 - Retinografia e angiografia fluoresceínica de 03/2007. OD: Hemorragia intra-retiniana e área de neovascularização justamacular no quadrante temporal inferior; sinais de fotocoagulação laser prévia na retina periférica.



Figs. 11 e 12 - Retinografia e angiografia fluoresceínica de 07/2007. OD A área isquêmica anteriormente identificada após fotocoagulação laser.



Figs. 13 a 16 Retinografia e angiografia fluoresceínica de 04/2008 (em cima à esquerda) 08/2008 (em cima à direita) e 06/2009 (em baixo à esquerda). OD: Estabilização da situação clínica, apresentando as cicatrizes retinianas de fotocoagulação laser, sem novas áreas de isquemia ou neovascularização. **Retinografia aneritra de 06/2009 (em baixo à direita) OE:** Sem alterações.

Em Janeiro de 2009, é observado em consulta um novo foco hemorrágico com aspectos sugestivos de tracção vítreo-retiniana, pelo que recebe indicação para injeção de antiangiogénico – Bevacizumab (Avastin®), seguida de procedimento cirúrgico combinado de vitrectomia via pars plana 23G e peeling de membrana epirretiniana e hialoideia posterior no dia 25 do mesmo mês. O pós-operatório seguiu sem intercorrências. A tomografia de coerência óptica (OCT) da região macular e a angiografia fluoresceínica realizados no seguimento revelam estabilidade da situação clínica.

Em Fevereiro de 2011, volta à consulta, apresentando uma AV corrigida de OD de 5/10, contraposta a 10/10 no OE. A observação do fundo ocular revela cicatrização das áreas de fotocoagulação laser, com atrofia corio-retiniana. Estava medicado com Carbinib e Trusopt. Em Abril do mesmo ano, a situação clínica permanece estável e a angiografia não revela áreas de exclusão capilar. Regressa em Outubro para seguimento, sem queixas ou outros sinais de agravamento.

No seguimento clínico entre Março de 2012 e Outubro de 2014 a situação clínica permanece estável, sem aparecimento de novos eventos oclusivos ou aspectos sugestivos de neovascularização [9].



Figs. 17 e 18 - Retinografia de 02/2011 (imagem esquerda) e angiografia fluoresceínica de 04/2011 (imagem direita) de OD: estabilização da situação clínica, com alargamento e atrofia coriorretiniana das cicatrizes de fotocoagulação laser.



Figs. 19 e 20 Angiografia fluoresceínica de 03/2012 de OD (imagem esquerda): estabilização da situação clínica, com alargamento e atrofia coriorretiniana das cicatrizes de fotocoagulação laser. **Retinografia de 03/2012 de OE (imagem direita):** discreta atrofia do epitélio pigmentado da retina, sem outras alterações.

Discussão

O paciente observado representa um caso paradigmático de Doença de Eales, apresentando à observação sinais de uma periflebite retiniana oclusiva, como são exemplos a tortuosidade da vasculatura retiniana periférica, associada a microaneurismas e diminuição do calibre venoso, a presença de hemorragias, que surgiram primeiramente no quadrante temporal inferior, e a posterior formação de neovasos nas áreas isquémicas. Ao longo do seguimento, apresentou episódios de diminuição da acuidade visual com edema macular, que derivam da exsudação e do aumento da permeabilidade capilar promovida pelos factores angiogénicos, mediadores inflamatórios e isquémia, e que estão incluídos nas intercorrências descritas da Doença de Eales [16]. Atípico, no entanto, parece ser o envolvimento unilateral que se verifica neste caso, dado que, em mais de 50% dos casos, os dois olhos são afectados [4]. Contudo, este dado remete a favor do prognóstico do paciente.

Etiologia e Fisiopatologia da Doença de Eales

A patogénese da Doença de Eales é ainda amplamente desconhecida. Considera-se, no entanto, a existência de três fases temporalmente sobreponíveis na fisiopatologia da doença: fase de inflamação, fase de oclusão e fase de neovascularização [10] [14].

Em termos de etiologia, no paciente com Doença de Eales, supõe-se a pré-existência de um defeito primário e não-inflamatório das paredes dos vasos retinianos periféricos, nomeadamente dos *shunt vessels*, uma situação idiopática cuja presença é suportada pela descoberta de anomalias na microvasculatura da interface entre zonas perfundidas e isquémicas na retina de indivíduos afectados pela patologia [10]. Esta característica, perante uma eventual situação de inflamação ocular por contacto com um patogéneo desconhecido (fase de inflamação), predisporia à oclusão luminal dos referidos vasos (fase oclusiva) [1]. A partir desta situação, desenvolver-se-ia todo o complexo sintomatológico da Doença de Eales, que envolve sinais de congestão vascular, hemorragias e isquémia retiniana com consequente neovascularização periférica (fase de neovascularização) [14] [12].

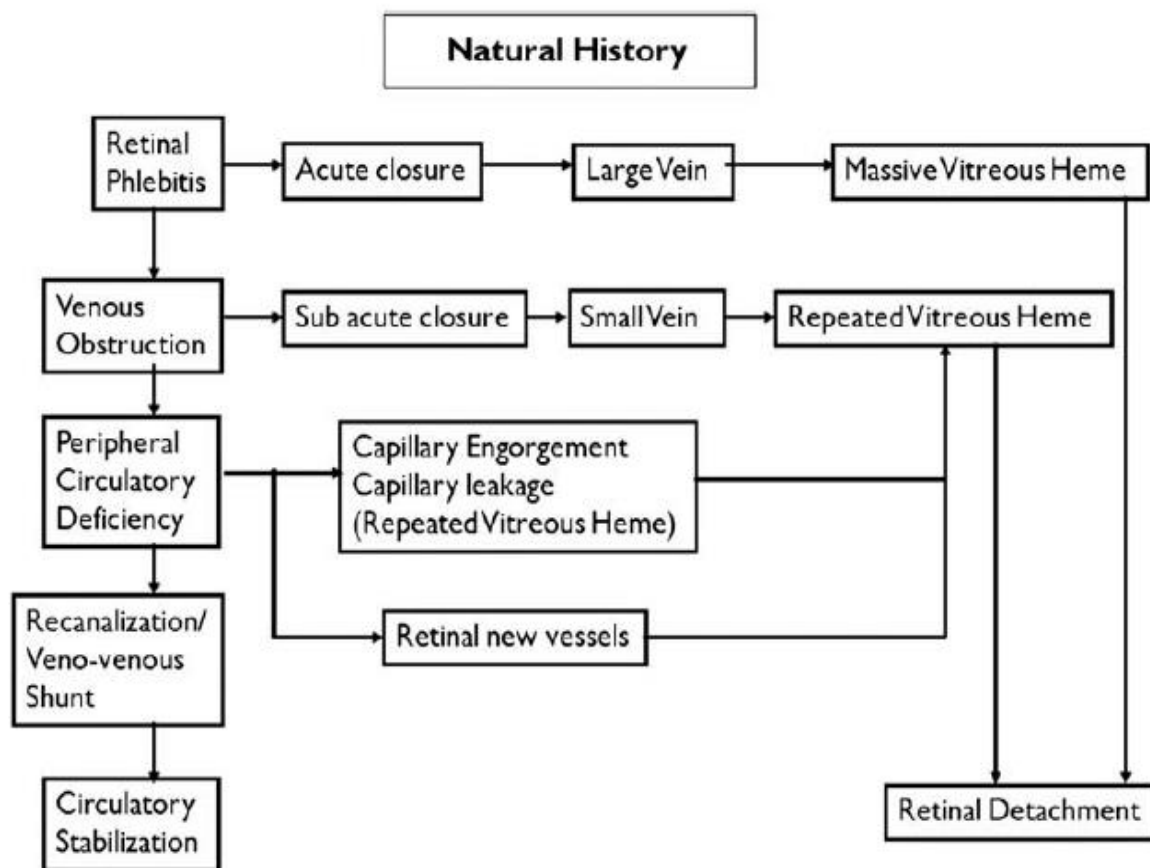


Figure 3 Natural history of Eales' disease.

Diagrama 1 – Evolução fisiopatológica e sintomática da Doença de Eales [14].

Alguns dados apontam para a grande importância do *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), uma citocina pró-inflamatória, nos estadios inflamatórios da Doença de Eales, e, portanto, no desenrolar da patologia [5] [6] [11]. A quantificação desta proteína em pacientes com periflebite retiniana revelou que, nos casos em que se constata maior concentração da mesma, a patologia é mais severa, com periflebite de vasos de grande calibre e edema macular contrapostos ao envolvimento de vasos de pequeno calibre e hemorragias superficiais nas situações de menor concentração de TNF- α [11]. Da mesma forma, é actualmente reconhecido o papel do TNF- α na formação de neovasos, bem como de outras citocinas e quimiocinas com potencial pró-apoptótico, que participam em reacções de cascata activadas pelo stress oxidativo derivado da isquémia [5] [6]. Nesse sentido, especula-se sobre a utilidade da terapêutica com anticorpo monoclonal anti-TNF- α , Infliximab (já utilizado, como exemplo, na doença de Crohn, em inúmeras patologias do foro reumatológico e na psoríase) nos estadios mais precoces da patologia, de forma a impedir a progressão da mesma, dado o controlo que se poderia estabelecer sobre a fase inflamatória da doença [6]. Calcula-se ainda que a *interleucina-1* (IL-1), outro mediador bioquímico de fase aguda, tenha um papel semelhante ao do TNF- α [11] [16].

Outras teorias projectam ainda uma hipotética relação com a tuberculose, dada a aumentada sensibilidade à tuberculina verificada na maioria dos pacientes com Doença de Eales [8] [14]. Esta é uma característica sem justificação aparente e não dependente de contacto prévio com o Bacilo de Koch, mas reconhecida na literatura como uma especificidade da Doença de Eales. É portanto essencial o diagnóstico diferencial com vasculite por tuberculose. Da mesma forma, também se pondera uma eventual relação com a esclerose múltipla, apesar de ainda não haver estudos que o comprovem, ou intervenção de agentes como os antigénios S retiniano e leucocitário humano [6]. Propôs-se ainda o envolvimento de fenómenos auto-imunes na progressão da patologia, devido ao desconhecimento da natureza dos agentes patogénicos “iniciadores” da inflamação ocular na Doença de Eales, e, de facto, a proteína reactiva de fase aguda 88-kd, também presente na uveíte posterior, Doença de Hansen e Artrite Reumatóide, foi já isolada em pacientes com a doença [6] [11]. O seu papel biológico é ainda desconhecido, e esta hipótese encontra-se igualmente em estudo.

Os radicais livres já foram também apontados como outros possíveis intervenientes no processo [8], dado que o stress oxidativo promovido por estes agentes e não compensado pela actividade biológica antioxidante do paciente já foi evidenciado na Doença de Eales pelo aumento da concentração de *thiobarbituric acid reactive species* (TBARS), produtos da peroxidação lipídica marcadores de stress oxidativo no humor vítreo e nos corpúsculos sanguíneos [16]. De facto, no paciente com vasculite, a actividade antioxidante das vitaminas C e E, glutatião peroxidase e superóxido dismutase parece estar reduzida [4] [16].

Também a hiperhomocisteinémia, enquanto condicionante clínica do aumento do stress oxidativo, parece igualmente constituir um factor de risco para doenças vasooclusivas oculares (como a oclusão da veia central da retina), degenerescência macular

relacionada com a idade e neuropatia óptica, sendo inclusivamente uma situação bastante comum no continente asiático, onde a Doença de Eales é mais prevalente [2] [4] [16]. Um estudo demonstrou que as concentrações séricas de homocisteína e homocisteína-tiolactona, bem como de TBARS, eram substancialmente mais elevadas nos pacientes com Doença de Eales do que no grupo controlo saudável, estabelecendo uma relação causal forte entre a presença desta proteína (quer numa situação fisiológica, quer numa situação patológica, como é o caso da hiperhomocisteinémia) e a progressão da patologia [2].

Sinais e sintomas

A maioria dos pacientes com Doença de Eales refere a presença de miodesópsias puntiformes e/ou filiformes em teia, visão desfocada ou diminuição da acuidade visual (entre outros sintomas de degeneração vítrea), associadas a hemorragias vítreas [15]. Apresentações mais atípicas poderão incluir visão desfocada e uveíte ou vasculite retiniana sem a presença de hemorragias [1]. As queixas são normalmente unilaterais, mas a observação revela frequentemente já alguns sinais típicos de fases mais precoces da patologia no outro olho, pelo que se calcula que 50 a 90% dos pacientes sofra de envolvimento bilateral [4].

À fundoscopia, os achados mais comuns incluem diminuição do calibre venoso e/ou obliteração do lúmen venoso na retina periférica, sendo que os vasos se assemelham a linhas finas e esbranquiçadas, associadas a hemorragias retinianas superficiais (verificáveis na angiografia por efeito janela na área afectada) e exsudados algodonosos, compatíveis com morte de células da retina [10]. A isquémia retiniana, típica da Doença de Eales, atinge mais precocemente os quadrantes temporais e promove alterações na vasculatura adjacente, nomeadamente o desenvolvimento de microaneurismas arteriais e ingurgitamento venoso (37% dos casos), *shunts* arterio-venosos e veno-venosos, embainhamento venoso e exsudados duros e algodonosos [16]. O resultado desta situação é o desenvolvimento de neovascularização, que segue um perfil de citocinas, factores angiogénicos e mediadores bioquímicos em tudo semelhante à neovascularização identificada na retinopatia diabética proliferativa, em que se verifica libertação de VEGF, interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8) e *Monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) [5] [8]. A formação de neovasos afecta até 80% dos pacientes com Doença de Eales, atinge preferencialmente a zona de contacto entre a retina perfundida e não-perfundida (referida na literatura como neovascularização *elsewhere*, em contraste com neovascularização do disco óptico).

Complicações

A Doença de Eales pode complicar, como já referido, com hemorragias vítreas recorrentes (em 34 % dos casos, e que poderão ser responsáveis por amaurose), focos de tracção vítreo-retiniana que promove descolamento de retina, e *rubeosis iridis*, que poderá gerar glaucoma neovascular secundário [15].

Podem ainda surgir, no contexto da Doença de Eales, situações como oclusão de ramo da veia central da retina e edema macular por aumento da permeabilidade capilar (com perda visual associada), mantendo-se, contudo, o envolvimento da retina periférica tão característico da patologia. Em 35% dos pacientes, observam-se ainda áreas circunscritas de retina pigmentada, que são cicatrizes derivadas de coriorretinite auto-limitada [15]. O envolvimento da área central da retina, nomeadamente a mácula, é muito raro, mas, quando se apresenta, está associado a neovascularização do disco óptico, défice visual precoce e pior prognóstico [16].

Os pacientes com Doença de Eales aparentam ainda possuir maior probabilidade de desenvolver enfarte agudo do miocárdio, mielopatias, hemiplegia e disfunção vestibulo-auditiva [15].

Diagnóstico

A Doença de Eales é um diagnóstico de exclusão, dado que muitas outras patologias retinianas podem mimetizar o quadro sintomatológico desta, especialmente condições que cursem com inflamação retiniana e neovascularização [15].

Deve ser efectuado diagnóstico diferencial com oclusão da veia central da retina, retinopatia diabética proliferativa, retinopatia por hemoglobinopatias, sarcoidose e vasculite por tuberculose [15]. Assim sendo, e não havendo nenhum marcador bioquímico específico para a Doença de Eales, pode ser útil a análise do hematócrito e a electroforese da hemoglobina para excluir anemia falciforme e outras hemoglobinopatias, medição da glicémia e da hemoglobina glicada para exclusão de *Diabetes mellitus*, análise da enzima conversora da angiotensina e da lisozima e radiografia de tórax para excluir sarcoidose e pesquisa de factor reumatóide e ANA para excluir conectivites. A prova da sensibilidade à tuberculina com um teste de Mantoux pode ser útil ao diagnóstico, dado que, mesmo na ausência de antecedentes de tuberculose, muitos pacientes com Doença de Eales apresentam, como já referido, uma sensibilidade aumentada a esta proteína [15]. No entanto, perante Mantoux positivo (ou mesmo negativo, sendo que este exame apresenta baixa sensibilidade), deve ser sempre excluída vasculite por tuberculose, que apresenta algumas dificuldades diagnósticas, sendo muitas vezes necessário executar uma biópsia vítrea com coloração de Ziehl-Neelsen, ou mesmo PCR (*polymerase chain reaction*) do humor aquoso e vítreo para isolar o bacilo. [7] [12] [13] Um estudo revelou que, em cerca de 12 (38,7%) dos 65 pacientes de uma amostra constituída por indivíduos diagnosticados com Doença de Eales, foi possível isolar o Bacilo de Koch após PCR do humor vítreo, o que levou a mudança do diagnóstico inicial. Estes pacientes, para além da detecção do bacilo, apresentavam ainda Mantoux positivo e elevada velocidade de sedimentação eritrocitária [12]. Um outro estudo questiona ainda o alcance diagnóstico da PCR, revelando que, em pacientes com Doença de Eales e PCR negativa, foi possível alterar o diagnóstico para vasculite por tuberculose ao detectar a presença do gene bacilar MPB64 num electroforetograma em gel de agarose [13]. Torna-se assim evidente que um investimento em técnicas diagnósticas mais sofisticadas permitirá um melhor

esclarecimento relativamente à relação etiológica destas duas entidades clínicas, bem como uma maior assertividade diagnóstica.

A angiografia com fluoresceína é um exame fundamental, mas não específico, para o diagnóstico [14], permitindo a observação dos neovasos, das alterações vasculares derivadas da situação de estase venosa (redução do calibre venoso na periferia, ingurgitamento vascular na zona de interface e anomalias na ramificação da vasculatura), do embainhamento venoso e exsudação dos vasos [15]. Permite uma boa delimitação e avaliação da área não-perfundida, fornecendo assim informações sobre a extensão da patologia e dos focos que deverão ser sujeitos a fotocoagulação laser [15].

A ecografia oftálmica poderá ser útil no contexto de hemovítreo, facultando informações sobre as dimensões e extensão da hemorragia vítrea, bem como para analisar a presença de descolamento de retina e tracção vítreo-retiniana quando a fundoscopia não é exequível [16].

O OCT é útil para observar a morfologia e arquitectura maculares, permitindo a observação do edema macular, que condiciona perda visual na Doença de Eales [15].

Tratamento

- Médico

Nenhuma abordagem farmacológica parece, até ao momento, apresentar qualquer benefício no tratamento da Doença de Eales. A nível de terapêutica médica, a aplicação de corticosteróides (Prednisolona 2mg/kg por via oral, sendo usada a via tópica utilizada em concomitância mas sem indicação formal) na fase inflamatória inicial, ou seja, no estadio de perivasculite activa, permite um atraso na progressão da patologia e algum controlo sintomático [14]. A dose será posteriormente modulada de acordo com a evolução da inflamação.

Alguns estudos reportam a utilização de metotrexato, um inibidor do metabolismo do folato utilizado em quimioterapia oncológica e na gestão farmacológica de patologia auto-imune, com obtenção de bons resultados [1]. Uma toma única de 12,5 mg a cada período de 12 semanas parece contribuir para o controlo da sintomatologia, apesar da evidência recolhida que apoie esta estratégia terapêutica ser escassa [11].

Nos casos de edema macular cistóide, a aplicação de corticosteróides por via intra-vítreo, nomeadamente o acetato de triancinolona (corticosteroide sintético que promove redução da permeabilidade capilar e da migração de células inflamatórias) é eficaz na reversão do edema e melhoria dos sintomas visuais [15].

Uma outra classe de fármacos, os anti-angiogénicos (anticorpos monoclonais contra as isoformas de VEGF-A), não promovendo o tratamento da doença, parece induzir regressão da neovascularização e redução da incidência de edema macular por

diminuição da permeabilidade capilar condicionada pelo VEGF [15]. A aplicação intra-vítreo de Bevacizumab / Avastin® ou Ranibizumab / Lucentis® apresenta bons resultados, promovendo a estabilização do quadro clínico e a diminuição de recorrências. Segundo a literatura, sete dias após a administração de Bevacizumab 1.25mg/0.05ml, é já notória uma melhoria do quadro clínico, com regressão dos neovasos na retina e na íris e possível melhoria da acuidade visual [4]. As suas propriedades terapêuticas explicam o seu uso concomitante em contexto de retinopatia diabética proliferativa e a degenerescência macular relacionada com a idade forma exsudativa, que são situações também elas caracterizadas por neoangiogénese [14].

- Cirúrgico

A fotocoagulação laser sectorial das áreas isquémicas da retina periférica e da área juncional com a retina perfundida é o tratamento de eleição para os pacientes com Doença de Eales, levando à regressão da neovascularização nas áreas isquémicas e à resolução das suas complicações associadas em 80 a 89% dos casos [14]. Pode ser aplicada em qualquer paciente que não se encontre na fase inicial inflamatória, dado que não há evidência clínica de benefício terapêutico nesta etapa, ou que já apresente outras complicações, como as hemorragias retinianas ou descolamento de retina. A fotocoagulação laser panretiniana raramente é necessária [16].

Uma grande causa de perda da acuidade visual nos pacientes com Doença de Eales resulta de hemovítreo recorrente. Apesar dos elementos do sangue terem tendência a depositar-se na porção inferior do vítreo por efeito gravitacional e serem lentamente reabsorvidos ao fim de algumas semanas, a recorrência é responsável pela formação de bandas fibróticas de tracção e membranas fibroproliferativas, promovendo a proliferação vítreo-retiniana (PVR) que pode gerar outro tipo de complicações retinianas, nomeadamente síndrome de tracção vítreo-macular e descolamentos de retina traccionais, regmatógenos ou até combinados [16]. A intervenção cirúrgica é, por vezes, indicada, recorrendo-se então a uma vitrectomia via pars plana, que remove o sangue não reabsorvido e as áreas de PVR presentes no vítreo, e permite então adequada visualização da retina. A vitrectomia pode ser associada a outras técnicas cirúrgicas, como fotocoagulação de retina com endolaser e delaminação de membranas, que permitem um maior controlo sobre as complicações associadas à Doença de Eales, como é o caso da PVR e do descolamento de retina. A formação precoce de catarata é a principal complicação associada ao procedimento [4]. Por esse motivo, este procedimento é, por vezes, combinado com uma cirurgia de facoemulsificação de catarata.

- Integrado

Actualmente preconiza-se a administração de anti-angiogénico associada a fotocoagulação laser sectorial [4]. De facto, alguns estudos referem casos onde somente a aplicação dos anti-VEGF não obteve o *outcome* esperado, tendo os pacientes desenvolvido descolamento de retina após o tratamento ou sido posteriormente submetidos a vitrectomia via pars plana por hemovítreo não resolvido. É essencial o recurso a posterior fotocoagulação laser sobre as áreas isquémicas para prevenção das recorrências hemorrágicas e aumento do sucesso terapêutico [4].

Esta abordagem combinada apresenta os melhores resultados, quer a nível do controlo dos focos hemorrágicos e sua recorrência, quer a nível da diminuição da formação de neovasos na retina e na íris, quer ainda na prevenção do edema macular e na estabilização da progressão da doença. Alguns estudos apontam até melhoria da acuidade visual no *follow-up* [4].

- No contexto do caso clínico

A abordagem terapêutica passou, em primeira fase, pela fotocoagulação laser para exclusão das áreas de isquémia e regressão da neoangiogénese, tendo o paciente sido submetido a várias sessões de fotocoagulação laser para controlo da situação clínica. A retina periférica apresenta assim muitas zonas cicatriciais decorrentes do procedimento, que poderiam implicar redução do campo visual do paciente, não tendo, no entanto, grande impacto na visão ou actividades da vida diária [9]. Após o aparecimento das novas terapêuticas com anticorpos monoclonais contra os factores angiogénicos (Bevacizumab e Ranibizumab) [3], que permitem um controlo farmacológico e com poucos efeitos secundários da neoangiogénese (e assim das hemorragias, do edema macular e da tracção vítreo-retiniana), foi preconizada a aplicação de Avastin intra-vítreo associada a fotocoagulação para uma eventual zona de envolvimento mais extenso. Uma terapêutica nestes moldes executada desde o início do quadro poderia ter poupado a retina periférica do paciente, mantendo o controlo sintomático e da progressão da patologia.

Prognóstico

Mais de 90% dos pacientes atingem um limiar de estabilidade morfológica e fisiológica, com paragem da evolução da patologia e manutenção da acuidade visual. A remissão é possível, mas há poucos casos documentados [15].

Um estudo revelou que, nesta fase de estabilidade, 67% dos pacientes apresentava uma acuidade visual de 5/10 ou superior no melhor olho, 24% entre 5/10 e 1/10, e só 9% pior que 1/10. Outro estudo relata que 72% dos pacientes vitrectomizados por complicações da Doença de Eales mantinham uma acuidade de 1/10 ou superior nos primeiros 5 anos de *follow-up* [4] [15].

Conclusão

Dado que se trata de uma doença com uma fisiopatologia ainda em grande parte desconhecida, torna-se essencial a continuação da investigação dos mecanismos responsáveis por esta situação clínica, nomeadamente as características da perivasculatura retiniana destes pacientes que a tornam tão sujeita a fenómenos oclusivos, a sua eventual relação com a tuberculose e intervenção de *Mycobacterium tuberculosis* na sua etiologia, e o papel dos factores imunológicos e pró-inflamatórios já reconhecidos ou recentemente isolados no seu “evento *trigger*” e na sua progressão, sendo, que dentro deste último aspecto, o Infliximab e outros fármacos anti-TNF- α poderão vir a constituir uma valiosa arma terapêutica [11].

Agradecimentos

Gostaria de agradecer ao meu tutor, Dr. Mário Canastro, pela dedicação a este projecto e apoio constante na análise e discussão da bibliografia, à Dra. Cidalina Ferreira, pela orientação e disponibilização do caso clínico, e a toda a equipa do Serviço de Oftalmologia do Hospital de Santa Maria pela oportunidade de realização deste trabalho.

Bibliografia

1. Bali T *et al*, *Response time and safety profile of pulsed oral methotrexate therapy in idiopathic retinal periphlebitis*, in Eur J Ophthalmol, 2005 May-Jun; 15 (3):374-8;
2. Bharathselvi M *et al*, *Increased homocysteine, homocysteine-thiolactone, protein homocysteinylation and oxidative stress in the circulation of patients with Eales' disease*, in Ann Clin Biochem , Jul 2013;
3. Juarez CP *et al*, *Combination of Intravitreal Bevacizumab and Peripheral Photocoagulation: An Alternative Treatment in Eales Disease*, in MEHDI Ophthalmol 2013, Vol. 2, No2;
4. Mili-Boussen I. *et al*, *Retinal vasculites. Epidemiological, clinical and etiologicial features*, in J Fr Ophtalmol. 2010 Oct;33 (8):529-37;
5. Murugeswari, Ponnalaguet *al*, *AngiogenicPotencial of Vitreous from Proliferative Diabetic Retinopathy and Eales' Disease Patients*, in PLOS One, volume 9, October 2014;
6. Murugeswari, Ponnalaguet *al*, *Proinflammatory cytokines and angiogenic and anti-angiogenic factors in vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy and Eales' disease*, in Retina, June 2008;
7. Rajpal, Singh UB *et al*, *Association of Mycobacterium tuberculosis in the causation of Eales' disease: an institutional experience*, in Indian J Med Microbiol. 2015 Feb;
8. Ramakrishnan S *et al*, *Eales' Disease: Oxidant stress and week antioxidant defense*, in Indian Journal of Ophthalmology, pages 95-102, volume 55, issue 2, 2007;
9. Registo Clínico da Consulta de Oftalmologia do Centro Hospitalar Lisboa Norte, Hospital de Santa Maria;
10. Saxena, Sandeep *et al*, *A new staging system for idiopathic retinal periphlebitis*, in Eur J Ophthalmol, 2004 May-Jun; 14 (3):236-9;
11. Saxena, Sandeep *et al*, *Tumor necrosis factor- α -mediated severity of idiopathic retinal periphlebitis in young adults (Eales' disease): implication for anti-TNF- α therapy*, in Humana Press, 3:35-38, 2010;
12. Singh R. *et al*, *Quantitative polymerase chain reaction for Mycobacterium tuberculosis in so-called Eales' disease*, in Ocul Immunol Inflamm. 2012 Jun;
13. Verma A. *et al*, *Detection of Mycobacterium tuberculosis with nested polymerase chain reaction analysis in enucleated eye ball in Eales' disease*, in Int Ophthalmol. 2015 Oct 24;
14. T. Das *et al*, *Eales' disease: diagnosis and management*, in Eye (2010) 24, 472-482, 15/01/2010;
15. www.medscape.com, "EalesDisease", consultado a 15/12/2014;
16. Yoshimura T *et al*, *Comprehensive analysis of inflammatory immune mediators in vitreoretinal diseases*, in PLOS One, volume 4, 2009.